

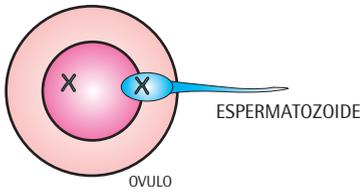


Información genética

Capítulo 2



Los genes son unidades de información que pasan de padres a hijos durante el proceso de la concepción (Fig. 2.1). Son pequeños segmentos de ácido desoxirribonucleico que determinan la formación y función del cuerpo humano. Estas unidades son pequeñísimas e invisibles, detectables solamente por medios bioquímicos especiales. Están contenidos en pequeñas estructuras en forma de X, llamadas cromosomas. Todas las células del cuerpo heredan de cada padre 22 cromosomas autosómicos, más uno sexual (determina el sexo). O sea que cada célula del cuerpo tiene 46 cromosomas, la mitad de origen paterno y la mitad de origen materno.



▶ Concepción / Genes
Fig. 2.1

Como ha sido mencionado, la FQ ocurre como resultado de una mutación del gen que controla el ingreso y escape de cloro y sodio (sal) a través de las paredes de las células y tejidos del cuerpo.

CAPÍTULO 2 INFORMACION GENETICA

10

En individuos afectados, este gen contiene un error o una falla en su estructura, determinando una alteración en la función del mismo.

Esta alteración produce deshidratación (falta de agua) de las secreciones respiratorias, gastrointestinales y otras. En el caso del aparato respiratorio favorece la adherencia de bacterias, la obstrucción de las vías aéreas y la infección.

Para comprender mejor el concepto de genes y mutaciones, podemos imaginar el cuerpo humano como una guía telefónica llena de información (Fig. 2.2).

Cada cromosoma sería equivalente a la sección de la guía correspondiente a una de las letras del alfabeto. Dentro de una sección, cada página correspondería a un gen. Un error en uno de los nombres o números telefónicos en la página (un nucleótido) correspondería a la mutación de un gen.

GEN NORMAL		GEN MUTADO	
A-B		A-B	
Nombre	N° de teléfono	Nombre	N° de teléfono
AALAY Daniel	52-3840	AALAY Daniel	52-3840
ABACA CARNEYRO Jorge O	69-2461	ABACA CARNEYRO Jorge O	69-2461
ABACA Clara	69-1295	ABACA Clara	69-1295
ABACO Gregorio	89-0665	ABACO Gregorio	89-0665
ABAD Angel	83-8026	ABAD Angel	83-8026
ABAD MONTAÑA Florentino	24-2970	ABAD MONTAÑA Florentino	24-2970
ABADIA Ana H.	52-2204	ABADIA Ana H.	52-2204
ABADIAS Beatriz	83-7170	ABADIAS Beatriz	83-7170
ABADIE Néstor	84-8786	ABADIE Néstor	84-8786

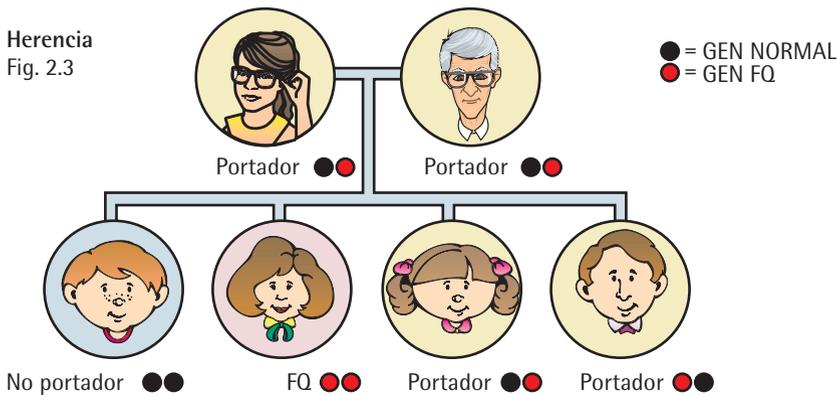
▶ Mutación
Fig. 2.2

Este ejemplo ilustra el hecho de que los genes son básicamente unidades de información similares a los nombres y números de una guía telefónica, que hay numerosos genes en cada cromosoma, y que cada gen contiene tantos elementos de información, que es posible que ocurra un error. Como todo ser humano normal tiene 23 pares de cromosomas, esto sería equivalente a decir que posee dos versiones de la guía telefónica en su cuerpo. Durante la fecundación y la formación del feto, la madre contribuye con una versión, y el padre con la otra para formar una nueva guía. Los errores contenidos en una guía son transmitidos así al nuevo ser.

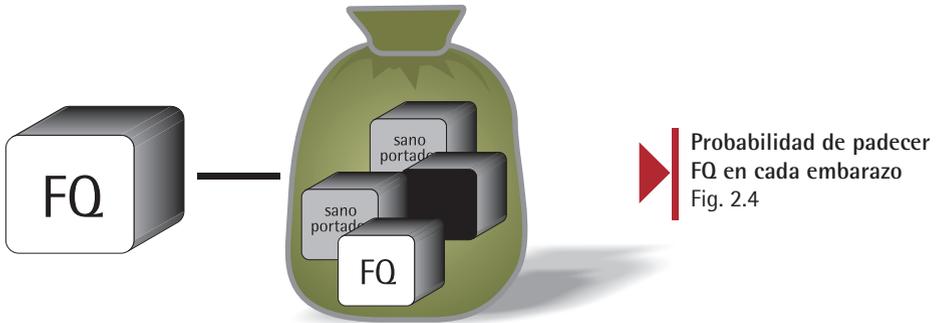
La FQ es heredada en forma autosómica recesiva (Fig. 2.3). Esto quiere decir que el padre y la madre son "portadores" de la enfermedad, o sea, llevan consigo en UNA de sus guías solamente, UN error en un "nombre o número" en el gen de la FQ.

Para adquirir FQ, durante la fecundación el embrión debe heredar DOS errores o mutaciones, uno de la madre y uno del padre.

► Herencia
Fig. 2.3



Esto lleva a que la probabilidad de padecer FQ cuando los padres son portadores es del 25%, o sea de 1 en 4. El concepto de probabilidad describe el riesgo de que nazca un niño enfermo en CADA EMBARAZO.



Para facilitar la comprensión es útil imaginar cada embarazo como un juego de azar en el cual se ponen cuatro dados de color en una bolsa (Fig. 2.4): un dado blanco (FQ), dos dados grises (niño sano portador) y un dado negro (niño sano no portador). Si introducimos la mano en la bolsa y ciegamente extraemos uno de los dados, tenemos una posibilidad de 1 en 4 de extraer el dado blanco, en cuyo caso el niño será afectado de FQ, 1 en 4 de extraer el dado negro (niño sano y no portador) y 1 en 2 de extraer el gris (niño sano y portador). Al concebir un hijo no hay forma de controlar cómo se desarrollará este "juego de azar", del mismo modo que tampoco es posible elegir el color de ojos, de pelo, tamaño de la nariz, u otra característica física.

Diagnóstico genético

El gen específico responsable de la FQ fue identificado en 1989 y hasta la fecha se han descubierto más de 1.000 mutaciones diferentes.

Sólo alrededor de 15 de éstas, incluyendo la ΔF_{508} , son las más frecuentes en pacientes de origen caucásico; las restantes son raras y algunas se identificaron en un solo paciente. Por lo tanto es posible que el estudio genético no sea concluyente cuando se trata del portador de una o ambas mutaciones son poco frecuentes.

El descubrimiento del gen de la FQ ha posibilitado la identificación de individuos afectados y portadores, y ha contribuido a la comprensión de cómo y por qué se produce la enfermedad.

Se pensó que era posible predecir el curso clínico conociendo la mutación genética. Sin embargo, con el tiempo, se evidenció que las manifestaciones clínicas, especialmente las del aparato respiratorio, dependen no sólo de la mutación, sino también de otros genes modificadores y especialmente de los factores ambientales.

El grado de afectación y la evolución no son constantes entre pacientes con las mismas mutaciones ni aún entre hermanos.

El diagnóstico genético se hace por medio de la identificación de las mutaciones del gen en una muestra de sangre u otros tejidos, y se recomienda realizarlo a los pacientes con diagnóstico de FQ y a los familiares (padres y hermanos) que lo soliciten.

Consejo genético para el paciente con FQ

- Una persona con FQ puede tener un hijo con FQ si su **pareja** es portadora o tiene FQ.
- Si la pareja **no** es portadora, sus hijos no padecerán FQ. Si es portador/a en cada embarazo tendrán un 50 % de posibilidades de que su hijo padezca FQ. Si tiene FQ, todos los niños tendrán FQ.
- Si el niño tiene FQ, el curso de los síntomas puede ser diferente del que experimentaron el o los padres.
- Todos los niños hijos de personas con FQ serán portadores o enfermos.
- Si un hijo de una persona con FQ y su pareja son portadores, con cada embarazo tienen un 25% de posibilidades de concebir un niño con FQ.

Pesquisa Neonatal

La FQ es una enfermedad de evolución progresiva y su pronóstico depende fundamentalmente de la oportunidad del diagnóstico. Existen evidencias claras que los niños diagnosticados mediante pesquisa neonatal (al nacer) y tratados adecuadamente, tienen mejor nutrición y función pulmonar que los diagnosticados por la presencia de síntomas.

En este contexto, uno de los esfuerzos realizados en los últimos años ha sido anticipar el diagnóstico todo lo posible para prevenir las consecuencias de la falta de tratamiento.

En nuestra provincia la pesquisa neonatal se realiza con la **determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR)**.

La prueba de tripsina inmunorreactiva se basa en la observación que los recién nacidos afectados tienen concentraciones elevadas de esta enzima en sangre. La muestra debe obtenerse durante las primeras cuatro semanas de vida. El método tiene un porcentaje de falsos positivos y negativos por lo que con dos pruebas de TIR positivas **es necesario realizar la prueba de sudor para confirmar la enfermedad.**

La realización sistemática de la pesquisa neonatal, en la Provincia de Buenos Aires, ha permitido conocer que de cada 5.715 nacimientos, uno de ellos estará afectado.

Diagnóstico Prenatal

Es posible detectar el gen de la FQ antes del nacimiento mediante amniocentesis (extracción de una pequeña cantidad de líquido amniótico) o por punción-aspiración de las vellosidades coriónicas (extracción de una pequeña porción de la placenta), entre las semanas 10 y 16 de la gestación. Se realiza el estudio genético en las células obtenidas

Este método puede generar algunos riesgos para el embarazo y su realización se justificaría en casos de extrema angustia familiar. No obstante, los datos obtenidos pueden no ser certeros para la totalidad de mutaciones. A su vez, no está considerado en la legislación vigente amparar determinaciones sobre ese embarazo. Conlleva cuestionamientos de orden ético, emocional y religioso.

¿Hay diferencias en las manifestaciones clínicas según las mutaciones de FQ?

Si, suele haber importantes diferencias en el grado de afectación según las mutaciones que posee cada paciente.

Como se ha mencionado, la mutación más frecuente es la ΔF_{508} ; la frecuencia del resto es baja y muchas de ellas han sido halladas en grupos familiares únicos, por lo que es imposible el estudio de todas las mutaciones conocidas. Los pacientes portadores de ΔF_{508} presentan insuficiencia pancreática y altos niveles de cloruros en el sudor, y la mayoría tiene compromiso pulmonar que es variable en cuanto a severidad. En cambio, aquellos afectados con otras mutaciones pueden conservar cierta actividad del canal del cloro y las manifestaciones ser menos severas. No obstante, como ha sido mencionado, la evolución clínica es variable aún entre hermanos.